

Amt  
für Erfindungs-  
und Patentwesen

# PATENTSCHEFT 40183

## Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

Zusatzpatent zum Patent: —

Kl.: 12 p, 10/01

Anmeldetag: 05. XII. 1960 (P 12 p / 71 059)

Priorität: 10. XII. 1959 USA

IPK.: C 07 d 2

Ausgabetag: 25. VII. 1965

DK.:

Erfinder:

Earl Reeder, Nutley (USA)

Leo Henryk Sternbach, Upper Montclair (USA)

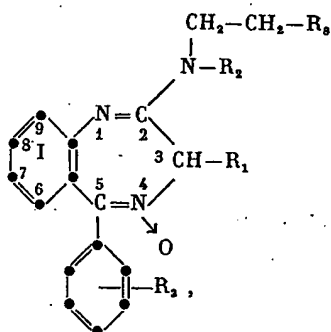
Inhaber:

F. Hoffmann-La Roche & Co.

Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

### Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-Derivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-Derivaten, welche durch die folgende allgemeine Formel veranschaulicht werden können:

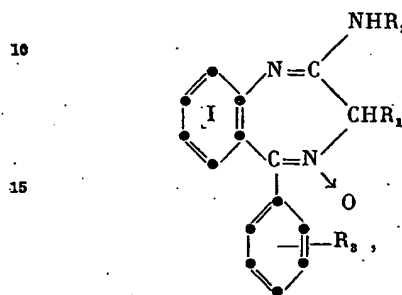


worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff oder Alkyl,  $R_3$  Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Halogen und  $R_4$  Cyah, Carbalkoxy oder Carboxy bedeuten, und der Kern I unsubstituiert, durch Trifluormethylmonosubstituiert oder durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxyalkylthio, Halogen, Nitro, Amino, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Hydroxy oder Acylamino mono- oder disubstituiert ist, und Säureadditionssalze derartiger Verbindungen.

Die Alkylradikale in der vorstehenden allgemeinen Formel sind vorzugsweise niedere Alkylgruppen, die geradkettig oder verzweigt sein können, wie

z. B. die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Amyl- und Hexylradikale. Unter den Halogensubstituenten sind Chlor und Brom bevorzugt.

Das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß man ein Benzodiazepin-Derivat der allgemeinen Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit Acrylonitril oder einem Alkylacrylat behandelt und einen erhaltenen Ester gegebenenfalls verseift, wobei anschließend Nitrogruppen eingeführt, Nitrogruppen zu Aminogruppen reduziert und letztere acyliert werden können, und daß man erwünschtenfalls das erhaltene Produkt in ein Säureadditionssalz überführt.

Die Reaktion mit Acrylonitril oder einem Alkyl-

BEST AVAILABLE COPY

3  
crylat, vorzugsweise einem niederen Alkylacrylat, z. B. Äthylacrylat, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Äther, Dioxan oder einem niederen Alkohol, durchgeführt. Die Nitrierung kann mittels Salpetersäure erfolgen, wobei eine oder zwei Nitrogruppen eingeführt werden können. Die Reduktion der Nitrogruppen kann zweckmäßigerweise katalytisch in Anwesenheit von Raney Nickel erfolgen. Die Aminogruppen können acyliert werden, indem man die Verbindung mit einem Säureanhydrid, z. B. mit einem solchen einer niederen aliphatischen Carbonsäure, wie Essigsäureanhydrid, umsetzt. Verbindungen, welche man durch Reaktion mit einem Alkylacrylat erhält, können, z. B. mittels Natronlauge, verseift werden, wobei man das Natriumsalz der Säure erhält, welches anschließend durch Behandlung mit einer Säure, wie Salzsäure, in die freie Carbonsäure umgewandelt werden kann.

Die erhaltenen Verbindungen können mit Säuren, wie z. B. Mineralsäuren, in Säureadditionssalze übergeführt werden. Auf diese Weise können z. B. die Hydrohalogenide, wie Hydrochloride, Hydrobromide, die Phosphate und die Sulfate hergestellt werden.

Die gemäß der Erfindung herstellbaren Verbindungen weisen sedative, Muskel relaxierende und antikonvulsive Eigenschaften auf. Sie können in der üblichen Weise verabreicht werden, entweder oral als Base oder Salz, oder parenteral als ein lösliches Salz.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen das erfindungsgemäße Verfahren, ohne dieses zu beschränken. Alle Temperaturen sind in °C angegeben und die Schmelzpunkte sind korrigiert.

#### Beispiel 1:

Zu einer Lösung von 20 g 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in 100 ml Dimethylformamid werden 6 ml Acrylonitril und 0,5 ml Trimethyl-benzylammoniumhydroxyd zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird anfänglich gekühlt, hierauf 20 min bei Raumtemperatur belassen, sodann mit Eis und 3 n Salzsäure verdünnt und schließlich mit Äther extrahiert. Die saure, wäßrige Lösung wird mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt, worauf das ausgeschiedene Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert wird. Diese Ätherlösung wird getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das ausgeschiedene Reaktionsprodukt abfiltriert. Nach weiterem Einengen erhält man zusätzliche Mengen des Reaktionsproduktes. Das auf diese Weise erhaltene 7-Chlor-2-(N-methyl-2-cyanoäthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd wird auf Äther umkristallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet, wobei man ein lösungsmittelfreies Pulver vom Schmelzpunkt 155 bis 156° erhält.

Zu einer Suspension von 10 g der so erhaltenen Base in Methanol setzt man eine äquimolare Menge von methanolischer 7 n Salzsäure zu. Die Lösung wird filtriert und das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Äther ausgefällt. Nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Äther erhält man 7-Chlor-2-(N-methyl-2-cyanoäthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd-hydrochlorid in

Form von farblosen Prismen mit dem Schmelzpunkt 172 bis 173°.

#### Beispiel 2:

18 ml Äthylacrylat und 1,8 ml Trimethyl-benzylammonium-hydroxyd werden zu einer Lösung von 54 g 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in 270 ml Dimethylformamid zugesetzt. Die Mischung wird anfänglich mit Eis gekühlt und hierauf 25 min bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Eis und 3 n Salzsäure und extrahiert mit Äther. Die wäßrige Lösung wird alkalisch gestellt und das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man fällt das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Äther und filtriert ab. Hierauf kristallisiert man aus einer Mischung von Methylenchlorid, Äther und Petroläther um, wobei man 7-Chlor-2-(N-methyl-2-carbäthoxyäthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in Form von farblosen Prismen mit dem Schmelzpunkt 149 bis 150° erhält.

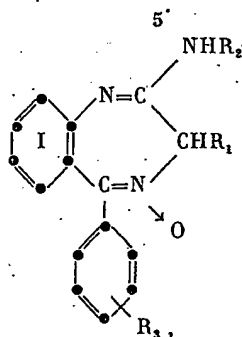
Die so erhaltene Base wird in Alkohol suspendiert und mit einer äquimolaren Menge von methanolischer 7 n Salzsäure versetzt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt, und der kristallisierte Niederschlag wird abfiltriert und aus einer Mischung von Methanol und Äther umkristallisiert. Man erhält 7-Chlor-2-(N-methyl-2-carbäthoxy-äthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd-hydrochlorid in Form von farblosen Prismen mit dem Schmelzpunkt von 186 bis 187°.

Eine Lösung von 40 g (0,1 Mol) 7-Chlor-2-(N-methyl-2-carbäthoxy-äthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in 250 ml Dioxan wird mit 100 ml 1 n Natronlauge versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung während 20 min bei Raumtemperatur stehen und engt hierauf im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in Methanol suspendiert und filtriert. Das Reaktionsprodukt wird aus einer Mischung von Methanol, Äther und Petroläther umkristallisiert, wobei man feine gelbliche Nadeln des Hydrates des Natriumsalzes von 7-Chlor-2-(N-methyl-2-carboxyäthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd vom Schmelzpunkt 204 bis 205° erhält.

Zu einer eiskalten wäßrigen Lösung dieses Natriumsalzes wird 1 Mol n Salzsäure zugesetzt. Die freie Säure wird mit Äther extrahiert und durch Einengen und Zusatz von Petroläther kristallisiert. Man erhält 7-Chlor-2-(N-methyl-2-carboxyäthylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in Form von gelben Prismen, die bei 206,5 bis 207,5° schmelzen.

#### Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzodiazepin-Derivat der allgemeinen Formel



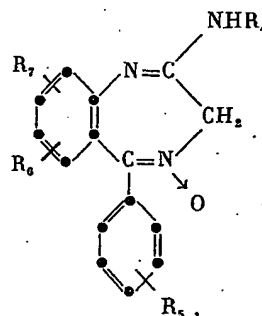
worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff oder Alkyl und  $R_3$  Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Halogen bedeuten und der Kern I unsubstituiert, durch Trifluormethyl monosubstituiert oder durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxyalkylthio, Halogen, Nitro, Amino, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Hydroxy oder Acylamino mono- oder disubstituiert ist, mit Acrylonitril oder einem Alkylacrylat behandelt und einen erhaltenen Ester gegebenenfalls verseift, wobei anschließend Nitrogruppen eingeführt, Nitrogruppen zu Aminogruppen reduziert und letztere acyliert werden können, und daß man erwünschtenfalls das Reaktionsprodukt in ein Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Benzodiazepin-Derivat ein solches verwendet, dessen Kern I in 7-Stellung monosubstituiert ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Benzodiazepin-Derivat ein solches verwendet, dessen Kern I in 7-Stellung durch Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Halogen oder Nitro monosubstituiert ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzodiazepin-Derivat verwendet, welches in 5-Stellung durch ein o-substituiertes Phenylradikal substituiert ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzodiazepin-Derivat der allgemeinen Formel



worin  $R_4$  Wasserstoff oder niederes Alkyl,  $R_5$  Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy und  $R_6$  und  $R_7$  Wasserstoff, Halogen oder niederes Alkyl bedeuten, mit Acrylonitril oder einem niederen Alkylacrylat behandelt und einen erhaltenen Ester gegebenenfalls verseift.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsmaterial 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verseifung mit Natronlauge durchführt.

BEST AVAILABLE COPY